

Disponerende gener for multifaktoriell fedme



Obligatorisk oppgave for stud.med. Karin Hellebostad Toft, kull V-03
Mars 2008

Veiledere: Lars Retterstøl og Teresia Wangensteen, Institutt for medisinsk genetikk, UUS

Innholdsfortegnelse

Disponerende gener for multifaktoriell fedme.....	1
Innholdsfortegnelse.....	2
Multifactorial obesity and disposing genes. Abstract.....	2
Introduksjon.....	3
Generelt om fedme.....	4
Årsaker til fedme.....	4
Fysiologien bak fedme.....	6
Hypotalamus' rolle	6
Behandling av fedme	8
Livsstilsintervensjon: Diett, fysisk aktivitet og atferdsendring.....	8
Medikamentell behandling	8
Kirurgi	9
Metode og historikk.....	9
Definisjoner.....	9
Det humane genom.....	10
Fremgangsmåte for å finne etiologien bak komplekse sykdommer	10
Kandidatgenstudier.....	12
Helgenom assosiasjonsstudier (genome-wide association studies, GWAS).....	12
Enkeltgener.....	13
Utvelgelse.....	13
Appetittregulerende gener	13
Leptin (LEP) og leptinreseptor (LEPR).....	13
MC4R	15
Gener som virker inn på forbrenning.....	16
β -adrenerge reseptorer (ADRB2 og ADRB3)	16
UCP (uncoupling proteins).....	17
Gener som virker inn på fettlagring.....	19
PPAR γ – peroksisom proliferator aktivert reseptor γ (PPARG).....	19
Adiponektin	19
Gener med hittil ukjent funksjon.....	20
FTO.....	20
Diskusjon.....	21
Konklusjoner og fremtidsutsikter.....	22
Takk til veiledere.....	23
Referanseliste.....	23

Forsidebilde er tatt fra <http://philip.greenspun.com>

Multifactorial obesity and disposing genes. Abstract.

Since the 1950's obesity has become more and more common in the western world. The highest incidence is in the United States where 64 % of the population suffers from overweight and 30 % from obesity. Obesity increases in all parts of the world, and is about to reach pandemic proportions. Obesity is caused by a complex interplay of genetic and environmental factors. Obesity leads to severe comorbidity, and it is of great importance to learn more about the genes that predispose to obesity. Since the 1990's geneticists have tried to identify gene variants leading to an increased risk of developing obesity through candidate gene studies and genome-wide association studies. Several genes and quantitative trait loci have been found to have a modest effect on body weight, but no single gene or chromosomal region has so far unequivocally been linked to obesity.

Through candidate gene studies variants of several genes, i.e. *ADRB2*, *ADRB3*, *UCP2*, *UCP3* and *PPARG*, have been found to have some effect on body weight. Through genome-wide association studies, which is a new approach, *FTO* and a few other previously unknown genes have been identified as contributors to the phenotype of body weight and composition. A major problem has been the reproduction of positive results, typically one positive association study being followed by several negative ones. A great challenge is to elucidate the reasons for this, and to develop new study designs, also considering gene-gene and gene-environment interactions.

In this paper I will present an overview of today's genetic research on multifactorial obesity.

Introduksjon

Innen medisinsk genetikk har det siden tidlig på 1990-tallet blitt forsket intenst for å finne ut hvilke gener som disponerer for fedme. Et hovedmål er å utvikle nye medikamenter som har bedre effekt enn de som er godkjent som vektreduserende midler i dag.

Målet med denne oppgaven er å oppsummere hvor langt den genetiske forskningen har kommet i jakten på genene som disponerer for fedme i dag. Først kommer en del om fedme generelt, så en del om forskjellige metoder for forskning på feltet, og til slutt en del om enkeltgener, som inneholder forskningsresultater samt diskusjon om funn og utsikter til videre forskning.

Generelt om fedme

Siden midt på 1900-tallet har menneskers kroppsvekt gradvis økt. Særlig de siste 20-30 årene har det blitt tydelig at fedme utvikler seg til en "epidemi", og at den ikke viser noen tegn til å snu. Fedmeepidemien er nå i ferd med å nå globale proporsjoner. WHO's estimat er at 1,6 milliarder mennesker over 15 år er overvektige, og 400 millioner fete (2005) (overvekt defineres som BMI (Body mass index, vekt i kg/(høyde i meter)²) > 25, og fedme BMI > 30). Hvis dagens trend fortsetter, vil 2,3 mrd mennesker være overvektige og 700 mill fete innen år 2015 [1]. Ser man på USA, hvor fedme har desidert høyest forekomst, er 64 % av befolkningen overvektige, derav over 30 % fete [2]. Mange europeiske land opplever samme utvikling, og den økende utbredelsen av vår vestlige livsstil gjør at fedme har begynt å bli et helseproblem også i resten av verden. Afrika sør for Sahara er nå trolig det eneste større landområdet hvor underernæring fortsatt er et større helseproblem enn overernæring.

Fedme øker risikoen for en rekke helseproblemer, som hjerte-/karsykdom, hypertensjon, slag, diabetes, ortopediske problemer, gallestein, enkelte kreftformer, søvnapné, psykiske problemer og tidlig død [3]. Det er også enorme utgifter for samfunnet knyttet til problemene fedme forårsaker, i form av trygdeytelser, medisinsk behandling og forskjellige hjelpemidler. Derfor er det svært viktig at vi kommer fram til bedre behandlingsmuligheter for fedme enn vi har i dag. Identifisering av genetiske varianter som disponerer for fedme, kan gi viktig kunnskap for patofysiologi og bidra til kunnskap som fører til farmakologisk behandling.

WHO's definisjon av overvekt og fedme er "unormal eller eksessiv fettakkumulasjon som kan forringe helsen" (min oversettelse) [1]. BMI er ikke noe fullgodt mål på dette, da forskjellige kroppssammensetninger påvirker BMI, og det kun er overflødig fett som anses som skadelig. Siden muskelmasse veier mer enn fett, kan muskuløse personer feilaktig bli klassifisert som overvektige eller fete når man kun bruker BMI som mål. I tillegg er kroppsvekt et såkalt kvantitativt trekk, dvs. en fenotype som følger et kontinuum, og da er det unaturlig å trekke grenser for overvekt og fedme på 25 og 30. BMI er imidlertid en svært enkel måling, og vha BMI har det vært mulig å gjøre "follow-up-undersøkelser" på allerede eksisterende datasett. Ikke desto mindre er det viktig å huske at BMI har sine begrensninger, og at tilleggsparemetere oftest er nødvendige for å få presis kunnskap. Slike paremetere kan være livvidde, midje-hofte-ratio, fettprosent, total fettmasse, hudfoldtykkelse, sentral: perifer fettmasseratio og vektendring over tid for å nevne noen. Livvidde og midje-hofte-ratio er også viktige fordi de sier noe om risikoen for å utvikle metabolsk syndrom.

Årsaker til fedme

Årsaken til fedme er et inntak av flere kalorier enn man forbrenner. Dette er allment kjent og akseptert. Men man kan også dele inn fedme etter forskjellige årsaker:

- Iatrogen fedme, inkludert legemiddelindusert fedme
- Nevroendokrin fedme, som f.eks. Cushings syndrom og PCOS
- Sosiale og atferdsmessige faktorer (sosioøkonomisk status, stillesittende livsstil, overspising)
- Psykogene, f.eks. tvangsspising
- Dysmorf fedme, tilknyttet syndromer
- Andre årsaker

Fedme i tidlig barnealder (< 3 år) har ikke sterk sammenheng med voksenfedme. Det skjer normalt et omslag i BMI (*adiposity rebound*) mellom 5 og 7 år, da når BMI et lavmål og begynner å stige igjen. Det er vist at hvis dette skjer tidligere, er det forbundet med risiko for fedme senere i livet. Risikoen for fedme i voksen alder dobles hvis en av foreldrene er fet. Progressiv fedme i barnealder, dvs at vekt/høyde øker jevnt, er en sterk prediktor for voksenfedme[4].

Det har tradisjonelt sett vært lagt mest vekt på miljømessige årsaker til et energioverskudd. Dette er bare delvis riktig. Fra kaloriene går inn i kroppen til energi enten lagres eller forbrennes, skjer det en lang rekke komplekse prosesser som er genetisk styrt. Vi kan for enkelhets skyld dele dette inn i tre:

1. Prosesser som regulerer spiseatferd, eller appetitt.
2. Prosesser som påvirker energiomsetning (metabolisme).
3. Prosesser som har med energilagring å gjøre.

Alle punktene reguleres av mange forskjellige gener, og både genene og de fysiologiske prosessene er bare delvis kjent.

Det finnes noen få kjente enkeltgenmutasjoner som forårsaker fedme. Den hyppigste er mutasjon i genet for melanokortin-4-reseptor (MC4R), som anslås å være til stede hos ca 5 % av voksne med sykelig fedme (BMI > 40). Videre fører noen mutasjoner i genene for leptin, leptinreseptor, proopiomelanokortin (POMC) eller prohormonkonvertase 1 (PC1) til morbid fedme [5]. Felles for disse er at de deltar i appetittreguleringen i hypothalamus. Oppdagelsen av disse monogene fedmeformene har gitt oss verdifull kunnskap om fysiologien bak appetittregulering, men for den ”vanlige overvektige” har dette liten betydning.

Tvillingstudier og familiestudier har vist at det er en stor genetisk komponent i reguleringen av kroppsvekt. Heritabilitet er et statistisk uttrykk for grad av arvelighet, og ligger mellom 0 og 100%, der 100% betyr at et trekk utelukkende er genetisk bestemt. Mer presist uttrykker heritabiliteten betydningen av den genetiske komponenten for fenotypisk variasjon. For BMI har heritabiliteten vært anslått til å være mellom 50 og 90 % i forskjellige fedmestudier [5]. Vi kan tenke oss at små interindividuelle forskjeller i genene som styrer de ovennevnte prosessene bidrar til at forskjellige personer har ulik disposisjon for å utvikle overvekt og fedme.

I dagens samfunn er det et overskudd av mat. Folk flest har stillesittende arbeid og bruker transportmidler som ikke krever fysisk aktivitet. Dette kalles av fedmeforskere for et ”obesogent miljø” [6]. I tillegg til at det har vært en økning av median BMI, har det vært en markert økning av ekstrem fedme (BMI > 40), foreløpig mest i USA. Det kan tyde på at en undergruppe av befolkningen er spesielt disponert for å legge på seg i vårt obesogene miljø [7]. En klassisk hypotese for å forklare dette er ”*the thrifty gene hypothesis*”, eller spare-gen-

hypotesen, som ble lansert av J. V. Neel i 1962 i forbindelse med genetikken bak diabetes mellitus [8]. Den går i korte trekk ut på at gener som har gitt en overlevelsesfordel i tider med hungersnød har blitt reprodusert på bekostning av andre genetiske varianter, og at de i dagens samfunn kan gi opphav til ufordelaktige fenotyper, som diabetes eller fedme. Noe som styrker denne hypotesen er at enkelte befolkningsgrupper, som Pima-indianerne, har spesielt høy risiko for fedme når de har en vestlig livsstil [7]. Det er imidlertid en del forskere som er kritiske til denne teorien, både fordi det er lite sannsynlig av hungersnød har hatt så stor betydning for evolusjonen, og fordi vi tross massiv innsats siden begynnelsen av 1990-tallet har hatt dårlige resultater mht å identifisere disse genene [9].

Fysiologien bak fedme

Som nevnt over kan prosessene som deltar i regulering av matinntak og energibalanse deles inn i tre; appetittregulering, energiomsetning og energilagring.

Appetittreguleringen er sentralt regulert, og hypothalamus spiller en nøkkelrolle i den homeostatiske reguleringen. Fettvevshormoner sender signaler til hypothalamus om legemets ernæringsstilstand. Blant disse er leptin det viktigste. Leptin skilles ut fra fettvev, og nivået er høyt når organismen er i overskudd. Videre sender hypothalamus ut signaler som styrer både endokrine, autonome og atferdsmessige systemer.

Det kortiko-limbiske system overprøver ofte hypothalamus, og iverksetter spiseatferd på tross av metthetsfølelse og fulle energilagre. Dette skjer hos mennesker i mye større grad enn hos andre arter [10]. De viktigste komponentene i dette systemet er positiv tilbakekobling fra hjernen og tarmen.

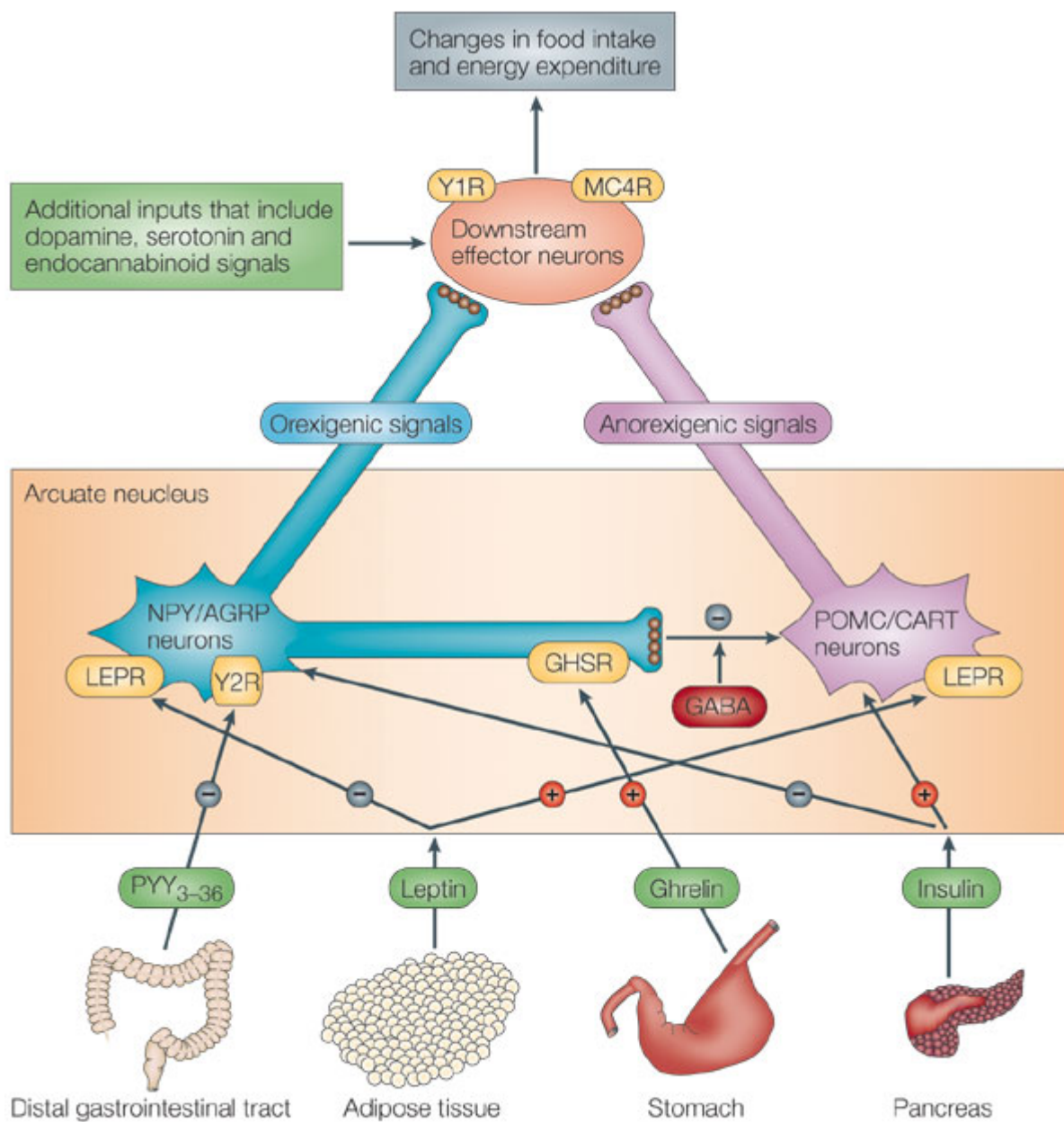
Hypothalamus' rolle

Nucleus arcuatus er et nøkkelsenter i reguleringen av matinntak [11]. Andre deler av hjernen bidrar også til reguleringen, som *nucleus tractus solitarius* (NTS) i hjernestammen, *amygdala* og *cortex prefrontalis*. I hypothalamus fungerer de ventromediale kjerner (VMN) som metthetscenter, og det laterale hypothalamiske område (LHA) som sultsenter. NTS mottar signaler fra orofarynx og tarm, og videresender dem til hypothalamus.

I *nucleus arcuatus* finnes det to forskjellige typer nevroner (se figur 1). Den ene typen inneholder neuropeptid Y (NPY) og Agouti-relatert peptid (AgRP). Stimulering av slike nevroner gir sultfølelse og økt matsøkende atferd. Den andre typen inneholder pro-opiomelanokortin (POMC) og kokain- og amfetaminregulert transkript (CART), og stimulering av disse gir metthetsfølelse og demper den matsøkende atferden.

Det finnes oreksigene og anoreksigene hormoner. Ghrelin skilles ut fra endokrine celler i magesekken når denne er tom. Ghrelin bindes til veksthormonsekretagog reseptor, GHSR, på NPY/AgRP-nevroner og gir økt sultfølelse, og er således oreksigent. Ghrelin kan også ha en viss hemmende effekt på POMC/CART-nevronene. Andre appetittstimulerende hormoner er oreksin A og B.

Blant de anoreksigene signalstoffene finner vi CCK (cholecystokinin), som finnes i tarmmukosa og i nevroner i hjernen. CCK samarbeider med signaler fra mekanoreseptorer som reagerer på strekk i ventrikkelslimhinnen om å sende signaler til hjernen via vagusnerven. Dette er det viktigste signalet for korttidshemming av matinntak. Man kan imidlertid utvikle toleranse overfor CCK.



Nature Reviews | Genetics

Figur 1. Hvordan perifere signaler påvirker appetittaksen i hypothalamus [6].

Når det gjelder langtidsregulering, er det viktigste stoffet leptin. Leptin hemmer NPY/AgRP-nevroner og stimulerer POMC/CART-nevroner, begge steder ved å binde seg til leptinreseptoren. Det er vist at et høyt leptinnivå hemmer ghrelinutskillelsen. Oppdagelsen av leptin i 1994 medførte håp om at tilførsel av dette kunne dempe matinntaket til overvektige personer, men man oppdaget snart at leptinnivå i plasma øker med mengden fettvev i kroppen, og at således fete personer snarere er leptinresistente. Det er kun individer med mutasjon i leptingenet med derav følgende leptinmangel, som har effekt av eksogent tilført leptin [11].

Insulin, som skilles ut fra pankreas, er et annet viktig anoreksigent hormon. Det samme er pankreatisk polypeptid (PP), peptid YY (PYY), glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) samt en rekke andre signalstoffer.

En lang rekke forskningsprosjekter er i gang for å prøve å utvikle farmakologiske substanser med effekt på multifaktoriell fedme. Av de ovennevnte substansene viser særlig PP og PYY lovende resultater. PP har bl.a. vist å redusere matinntaket til pasienter med Prader-Willis syndrom, som har lave endogene nivåer av PP [11].

Behandling av fedme

Livsstilsintervensjon: Diett, fysisk aktivitet og atferdsendring

Livsstilsintervensjon er den behandlingen som oftest blir forsøkt først. Diettbehandling går ut på å innta færre kalorier enn det man trenger for å holde vekten. Dette er anslått til å være ca 22 kcal per kg kroppsvekt per døgn, men fete mennesker trenger forholdsvis mindre enn slanke, fordi en høyere andel muskelmasse gir høyere forbrenning [12]. I tillegg finnes det individuelle forskjeller i forbrenning. Det finnes flere måter å legge opp en slik diett på, i hovedsak deles dette inn etter antall kalorier: lavkaloridiett med 800-1500 kcal per dag, ekstrem lavkaloridiett med 200-800 og < 200 (sultediett). Sultediett kan være aktuelt hvis man ønsker å gå svært raskt ned i vekt, men anbefales ikke. Det finnes også forskjellige teorier med tanke på sammensetningen av næringsstoffer. Tradisjonelt har man anbefalt en fettfattig kost som slankekost. På populasjonsbasis ser man tydelig at folkeslag som har et kosthold med lav fettandel er slankere enn dem som har et kosthold med høy fettandel. Kontroversielt er det da at vekten har gått opp parallelt med at fettandelen i kosten har gått ned i en del land, bl.a. Norge, de siste årene. En annen og nyere teori er å følge en diett som er ekstremt lav på karbohydrater. Det har i Norge og mange andre land vært en opphetet debatt om dette, men det vil føre for langt å gjengi forskningen og debatten i denne oppgaven.

Det er urealistisk å forvente en større reduksjon enn 5-15 % av kroppsvekten vha diett. Uansett hvilken diett man velger, ligger det en stor utfordring i å holde vekten nede etter vekttap. Dette skyldes at kroppen setter i gang sparetiltak som en reaksjon på vekttapet, med bl.a. lavere forbrenning. I tillegg nedsettes leptinproduksjonen, og hypothalamus får beskjed om at organismen trenger næring, noe som igjen virker inn på andre signalsystemer. Sulthormonet ghrelin får en sterk økning etter et visst vekttap, noe som gir en intens sultfølelse og matsøkende atferd.

Det er viktig å kombinere dietten med fysisk aktivitet, både for å unngå at man legger på seg igjen og for å minimere tapet av muskelmasse som ledd i vekttapet. Fysisk aktivitet alene bidrar ikke til vekttap av betydning [13]. Dette er fordi man vil kompensere for det økte forbruket ved økt inntak, og man er således nødt til å ha et visst kostregime for å lykkes med å trene seg ned i vekt.

Atferdsendring er en viktig forutsetning for å klare å gjennomføre en diett og holde vekten [14]. Det dreier seg først og fremst om å ha realistiske mål for slankingen, da falske forhåpninger er den viktigste årsaken til at forsøk på å gå ned i vekt mislykkes. Dernest er det vist at selvmonitorering, altså å skrive dagbok over måltider og fysisk aktivitet, øker vekttapet signifikant. Videre går atferdsendring ut på å kontrollere stimuli som fører til matinntak, å lære om ernæring og kostsammensetning, å spise langsommere, og å betrakte måltidet som en aktivitet i seg selv (ikke mens man ser på tv eller gjør andre ting).

Medikamentell behandling

Hvis livsstilsintervensjon ikke fører fram, kan medikamentell terapi være et alternativ. Det er tre medikamentgrupper som er godkjent for behandling av fedme i Norge [15].

1. Pankreaslipasehemmere (orlistat). Reduserer spesifikt hydrolysen av triglyserider i tarmen, og hemmer derved fettabsorpsjonen.
2. Cannabinoid-1-reseptor-antagonister (rimonabant). Hemmer sultfølelsen gjennom en sentralnervøs effekt, hovedsakelig i hypothalamus. Påvirker også forbrenningen av glukose og fettstoffer i fettvev, lever og muskulatur.
3. Noradrenalin- og serotoninreopptakshemmere (sibutramin). Gir vektreduksjon pga redusert energiinntak som følge av metthetsfølelse.

Alle disse stoffene er godkjente for langtidsbruk i Norge. De bør foreskrives sammen med råd om kosthold og fysisk aktivitet. Orlistat har lite effekt hvis energioverskuddet inntas i form av sukker, og bør da ikke gis. Felles for all medikamentell terapi av fedme er at effekten ikke er varig utover den tida medikamentet tas. Effekten man oppnår er vanligvis mellom 5 og 15 %, og behandlingen bør seponeres hvis ikke ønsket effekt oppnås. Forsøk har vist at denne effekten ikke blir større hvis man kombinerer flere preparater, til tross for at de virker på helt forskjellige systemer [16].

Kirurgi

Fedmekirurgi, eller bariatrisk kirurgi (fra gresk "baros" som betyr vekt og "iatrikos" som betyr medisin), er den mest effektive behandlingen av fedme. Prinsippet er enten restriksjon, som gjøres ved å kryspe magesekken slik at den får mindre kapasitet til å ta imot mat, eller induert malabsorpsjon, som gjøres ved å forkorte lengden på den absorberende delen av tarmen [17]. Restriksjon gjøres enten ved kirurgisk fjerning av deler av magesekken eller "gastric banding", altså gjensnøring. Bypass er den mest brukte malabsorptive metoden. Indusert malabsorpsjon viser seg å ha størst effekt, men det har også mest komplikasjoner, da det bl.a. kan føre til metabolske forstyrrelser og mangel på mikronæringsstoffer.

En metaanalyse har vist at gjennomsnittlig vekttap etter bariatrisk kirurgi er 61 % (95 % CI 58-64 %). Den viste også at diabetes bedret seg hos 86 % av pasientene, hyperlipidemi hos 70 %, hypertensjon hos 79 % og søvnapné hos 84 %, samt en 29 % reduksjon i mortalitet [17]. Det mangler foreløpig gode studier som sammenligner bariatrisk kirurgi med andre typer behandling, da populasjonen som blir tilbudt kirurgi i utgangspunktet er selektert. Det er imidlertid vist at effekten er bedre for pasienter med BMI > 40 enn de med lavere BMI. Pga grunn av komplikasjonsfaren bør kirurgisk behandling forbeholdes pasienter med BMI > 40 eller BMI > 35 med komorbiditet.

Metode og historikk

Definisjoner

En genetisk markør er en polymorf gensekvens som varierer mellom individer [18], og som det fins teknikker for å påvise. Det kan bl.a. brukes til å konstruere genetiske kart ved å følge allelers segregasjon i en familie.

Polymorfismer er de mest brukte genetiske markørene. De deles inn i to hovedgrupper, **SNP** (*single nucleotide polymorphism*) og **VNTR** (*variable number of tandem repeats*) [18]. En SNP varierer med kun ett nukleotid, og har vanligvis to varianter. De fins spredt utover hele genomet, både i og utenfor gener. Når de er i gener eller regulatoriske elementer, kan de gi

opphav til forskjellige genuttrykk. VNTR kan ha forskjellig antall nukleotider som blir repetert, fra 1-2 basepar (bp) opp til flere tusen. Hvis de er kortere enn 100 bp kalles de minisatellitter, og fra 1-4 bp kalles mikrosatellitter. Mikrosatellitter er de som oftest brukes som markører. Antallet repetisjoner kan variere mye, og VNTR er opphav til de største interindividuelle forskjellene i humant DNA. De forekommer hovedsakelig utenfor gener, men er også knyttet til enkelte sykdommer, som fragilt X-syndrom. Bakgrunnen for det er at området av DNA som inneholder VNTR er ustabil, og at antall repetisjoner kan variere fra generasjon til generasjon. Polymorfismer kan være i eller nært koblet til et sykdomsgen. Det kan utnyttes til å identifisere genet ved å genotype en familie hvor sykdommen forekommer.

Rekombinasjoner og kobling: Gener som ligger på forskjellige kromosomer nedarves uavhengig av hverandre. De sies å ha en rekombinasjonsfrekvens på 0,5, dvs. at det er like sannsynlig (50 %) at de nedarves sammen som at det skjer en rekombinasjon [18]. Gener som ligger nær hverandre på samme kromosom har som regel lavere rekombinasjonsfrekvens, altså nedarves de oftere sammen. Avstanden mellom gener på et kromosom avgjør hvor ofte det skjer rekombinasjoner. Hvis avstanden er liten, forekommer det sjelden rekombinasjoner, og vi sier at genene er *koblet*. Den genetiske avstanden mellom gener defineres ut fra hvor ofte de rekombineres, hvis rekombinasjonsfrekvensen er 1 %, er avstanden 1 centimorgan (cM).

Assosiasjon er en observert sammenheng mellom et allel og en sykdom, altså at folk som har sykdommen oftere har – eller ikke har – et allel enn det en skulle forvente ut fra allelets frekvens i befolkningen.

Linkage disequilibrium – LD, eller koblingsulikevekt, er et uttrykk for at gener ikke blir rekombinert så ofte som man skulle forvente ut fra avstanden mellom dem [19]. Hvis to alleler nedarves sammen oftere enn man skulle forvente, sier man at de er i LD. Det kan gjelde to eller flere gener som ligger på forskjellige loci på ett kromosom, eller på forskjellige kromosomer. LD kan defineres som differansen mellom observert og forventet frekvens av en haplotype [20]. LD uttrykkes som en verdi mellom -1 og 1, der 0 betyr at de er i likevekt.

Haplotype: Et sett av alleler på et kromosom som nedarves sammen. Hvis det er sterk LD mellom forskjellige loci, kan haplotyper være svært like i en befolkning. Det er laget et kart over kjente haplotyper, *the HapMap project*, som ligger på internett (<http://hapmap.org>). HapMap kartlegger også LD-mønstre, og dette kan utnyttes i forskning på komplekse sykdommer.

Det humane genom

Kartleggingen av det humane genom startet i USA på slutten av 1980-tallet, og var ferdig i 2003 [21]. Det er en sekvensering av hele det menneskelige DNA, og har vært viktig både for antropologi, rettsmedisin og medisinsk forskning. For forskning på polygen arv har det vært spesielt viktig med opprettelsen av såkalte SNP-kart, som er en database med alle hittil oppdagede SNP'er. Vha dette kan man nå gjennomse hele genomet for kobling eller assosiasjon til en sykdom eller fenotype. I tillegg har man kartlagt genomet til en del andre arter, og ved å sammenligne menneske-DNA med f.eks. muse-DNA kan man finne et gens funksjon ved å "slå ut" det homologe genet hos mus ("*knock-out models*").

Fremgangsmåte for å finne etiologien bak komplekse sykdommer

1. Familie-/tvilling-/adopsjonsstudier
2. Segregasjonsanalyser
3. Koblingsanalyser
4. Snevre inn det aktuelle genetiske området vha populasjonsassosiasjoner
5. Identifisere DNA-sekvensvarianter og deres biokjemiske virkning

Familie-/tvilling-/adopsjonsstudier brukes til å estimere grad av arvelighet for en sykdom eller et trekk [19]. En må alltid ha i bakhodet at familier også deler miljø, og hva som skyldes arv og hva som skyldes miljø kan derfor være vanskelig å avgjøre. Imidlertid gir heritabiliteten en verdifull pekepinn på hvilke sykdommer og trekk som i stor grad er arvelig betinget, og hvilke som i mindre grad er bestemt av gener. Studier av eneggede tvillinger som har blitt oppfostret hver for seg kan anses som en gullstandard for dette, men man må huske på at tvillingene har delt intrauterint miljø. Dessuten er det vanskelig å gjøre studiene store. Adopsjonsstudier har mange fordeler, og begrenses ikke av antall tilgjengelige individer, men et problem er at opplysninger om den biologiske familien ofte mangler.

Segregasjonsanalyse er en måte å finne ut om en genetisk sykdom er monogen eller polygen, eller hvor som helst i kontinuumet imellom. **Segregasjonsratioen** er den statistiske sannsynligheten for å få et affisert barn, og er f.eks. $\frac{1}{4}$ for en sykdom med autosomal recessiv arv når begge foreldre er bærere [19]. Et problem er at man trenger store utvalg for å få pålitelige tall, og at det kan være vanskelig å identifisere friske bærere, og således vil utvalget bli skjevt. Det fins ligninger for å korrigere slike skjevheter. I en kompleks segregasjonsanalyse er alt tillatt: mendelsk arv, oligogen arv, polygen arv, samt et utall miljømessige variabler. Et dataprogram regner ut hvilken forklaringsmodell som er mest sannsynlig gitt en rekke observasjoner. En begrensende faktor er at dataprogrammet ikke kan ta hensyn til ukjente faktorer, så man må holde tunga rett i munnen for å få verdifull informasjon ut av en slik analyse.

Koblingsanalyse er en metode for å finne ut om en genetisk markør er koblet til en sykdom. Når det gjelder mendelsk arv, er dette enkelt ved å bruke standard LOD score¹ [19]. Men for komplekse tilstander mangler vi en presis genetisk modell med arvegang, genfrekvenser og penetras, og metoden blir vanskeligere. Et hovedproblem er at det ikke nødvendigvis er opplagt hvilke symptomer eller tegn som utgjør en kompleks sykdom, og derfor kan det være vanskelig å finne valide diagnostiske kriterier. I stedet for å bruke en fastlagt modell, ser man etter alleler eller kromosomsegmenter som affiserte individer har til felles. Det kan gjøres i familier eller i hele populasjoner. En vanlig brukt metode er å registrere søsken som har samme genetiske sykdom (affected sib pairs – ASP), og gå ut fra at de kromosomdelene som inneholder sykdomsgenet har felles opphav. Søsknene genotypes mht genetiske markører i det aktuelle området. Hvis man ikke på forhånd vet hvilket genområde man skal lete i, er dette imidlertid en umulig oppgave, da søsken deler store deler av sitt DNA uten at det har noe med sykdommen å gjøre.

I en **assosiasjonsstudie** er målet å finne ut om det er en statistisk signifikant assosiasjon mellom allelet vi tester for og sykdommen. Man trenger en genetisk markør som er i eller i nærheten av genet man ønsker å teste. Hvis man finner en assosiasjon, vet man ingenting om årsaken til assosiasjonen, som kan være flere forskjellige:

- Direkte: Det å ha allel A disponerer for å få en sykdom. Det trenger ikke å være nødvendig eller tilstrekkelig, men øker den statistiske sannsynligheten.

¹ LOD score, eller *logarithm of the odds*, er en metode for å estimere rekombinasjonsfrekvens. LOD score > 3,0 anses som bevis for kobling, og LOD score < -2,0 utelukker kobling.

- Naturlig utvalg: Innebærer at folk som har en sykdom har større sjanse for å overleve og få barn hvis de også har allel A.
- Befolkningsstratifikasjon: Sykdommen og allelet er tilfeldigvis mer vanlig i en undergruppe av befolkningen.
- Type 1-feil: I en assosiasjonsstudie blir et stort antall markører for assosiasjon til sykdom testet. Selv uten at det foreligger en virkelig assosiasjon, så vil 5 % av resultatene vise en sammenheng hvis p-verdinivået legges på 0,05. Dette må mistenkes hvis positive resultater fra en studie ikke blir reproduisert i en annen.
- LD: Allelet som har vist assosiasjon har ingen funksjonell effekt, men er i LD med et sykdomsallel.

I en assosiasjonsstudie er det viktig å velge populasjon og kontrollgruppe med omhu for å unngå befolkningsstratifikasjon. En måte å unngå det på er å bruke familiebaserte utvalg [22]. Det har vært en vanlig oppfatning at isolerte befolkninger har et ensartet arvemateriale, og at de derfor egner seg godt til genetiske studier. Et eksempel på dette er for eksempel Island, men også Norge har genetisk sett en relativt homogen befolkning. USA er et eksempel på et land som har en meget heterogen befolkning. En annen strategi er å sammenligne ekstreme fenotyper, når det gjelder fedmeforskning blir dette f.eks. et utvalg med BMI < 20 mot et utvalg med BMI > 40. I disse tilfellene kan det være vanskelig å skaffe store nok populasjoner, noe som er viktig for å gi undersøkelsen nok statistisk styrke.

Videre må man velge genetiske markører, og i dag foretrekkes oftest SNP'er, først og fremst fordi de er tallrike og jevnt spredt utover genomet, men også fordi de konserveres bedre enn VNTR-polymorfismer over tid.

For gjelder komplekse sykdommer som fedme blir sannsynligvis fenotypen påvirket av mange gener med liten effekt, såkalte sårbarhetsalleler. Dette kan gjerne være vanlige allelvarianter, som altså et stort antall i befolkningen har, uavhengig av om de har sykdommen eller ikke, og at tilstedeværelsen av mange slike mottagelighetsalleler fører til sykdom. Et problem er at kun noen få gener kan studeres samtidig på et utvalg av rimelig størrelse [22].

Kandidatgenstudier

På 1990-tallet var kandidatgenstudier den primære fremgangsmåten for jakten på fedmegener. Kandidatgener er gener som man antar kan ha en betydning for kroppsvekt på bakgrunn av en kjent funksjon innen appetittregulering, energiforbrenning eller fettlagring. Genene har i stor grad blitt identifisert gjennom avl på husdyr og eksperimentelle studier på gnagere [23]. En metode er å resekvensere hele kandidatgenet hos pasienter og kontroller, på leting etter mutasjoner hos de affiserte individene. Dette er dyrt og omfattende, og egner seg best for små gener, og kun til kodende regioner. Alternativt kan man gjøre assosiasjonsstudier på vanlige alleler, og dette har vært gjort i stor grad for komplekse sykdommer. Slik har vi identifisert mange gener som bidrar til mottagelighet for komplekse sykdommer som fedme. Men uansett fremgangsmåte, har kandidatgenstudier den svakheten at de bygger på *a priori*-kunnskap om genenes funksjon.

Helgenom assosiasjonsstudier (genome-wide association studies, GWAS)

I de senere årene har man også gjort helgenomskanninger, hvor man gjennom søker hele det humane genom etter loci som har assosiasjon til en fenotype. Loci som er knyttet til

kvantitative fenotyper kalles *quantitative trait loci* – QTL. Etter å ha identifisert et locus, er det flere måter å identifisere genet som har assosiasjon til fenotypen. Den enkleste måten er å se om det er samsvar mellom et QTL og plasseringen til et kandidatgen. Hvis dette ikke er tilfelle, må hele området sekvenseres, og ut fra det se hvilke genprodukter som kan dannes. Fordelen med GWAS er at man kan koble genområder uten kjente gener til fenotyper. På denne måten er det identifisert gener med hittil ukjent funksjon, som viser seg å ha forholdsvis stor innvirkning på kroppsvekt. Det er nylige fremskritt innen genteknologien som har gjort det mulig å gjøre slike skanninger, med bl.a. SNP-databasen (se over) og bestemmelse av LD-mønster vha HapMap. Teknologien gjør stadig store fremskritt, men fremdeles er disse undersøkelsene meget kostbare og ressurskrevende.

Enkeltgener

Utvelgelse

I 2005-utgaven av Obesity Gene Map (OGM) er det listet opp 127 gener som er vist å ha assosiasjon til fedmerelaterte fenotyper i 416 forskjellige studier [24]. Mange av disse har vist assosiasjon kun i én studie, uten at andre har greid å reproducere funnet. Det er rimelig å anta at de fleste av disse er falskt positive. Andre har vist assosiasjon i flere studier, men ikke alle I slike tilfeller må man spørre seg hva årsaken til dette kan være.

Jeg har valgt å gå dypere inn i enkelte kandidatgener på bakgrunn av antall publikasjoner med funn av positiv assosiasjon. Da det ikke finnes noen nyere oppdatering av Obesity Gene Map enn den fra 2005, har jeg valgt å supplere lista derfra med den nyere databasen Genetic Association Database (GAD) [25]. Slik får jeg inkludert både ”gamle” kandidatgener som det er gjort mange studier på og nye hete kandidater. OGM er noe mer omfattende enn GAD, men disse to databasene stemmer likevel ganske godt overens. Ved å sette grensen for inkludering på 8 positive publikasjoner i OGM og 5 i GAD, ser listen slik ut:

Appetittregulerende gener:	<i>LEP</i> <i>LEPR</i> <i>MC4R</i>
Gener som virker inn på forbrenning:	<i>ADRB2</i> <i>ADRB3</i> <i>UCP1</i> <i>UCP2</i> <i>UCP3</i>
Gener som virker inn på fettlagring:	<i>PPARG</i> <i>ADIPOQ</i>

I tillegg har jeg valgt å ta med *FTO*, som er et nyoppdaget gen som har vist uvanlig stor effekt i assosiasjonsstudier. Genets funksjon er foreløpig ukjent. Det har ingen publikasjoner i OGM, men tre i GAD. Det er også gjort interessante funn av assosiasjon for en hel del andre gener, bl.a. gener som har med betennelsesprosesser å gjøre (bl.a. *TNFα* og *IL-6*), og sentralnervøse signalsystemer (serotoninreseptorer, GABA-reseptorer og stoffer i det endocannabinoide system). Det kommer sannsynligvis flere forskningsresultater vedrørende disse i nær framtid.

Appetittregulerende gener

Leptin (LEP) og leptinreseptor (LEPR)

Det viktigste av fettvevshormonene er leptin. Det skilles ut fra adipocytter i en mengde som korresponderer med mengden fettvev, og gir således sentralnervesystemet et signal om kroppens ernæringsstatus. Sirkulerende leptin virker hovedsakelig i hypothalamus, hvor det er rikelig med leptinreseptorer. Leptinreseptoren er et enkelt transmembranprotein, og når leptin bindes til denne, igangsettes en reaksjonskjede som ender med at AgRP-nevroner hemmes og POMC/CART-nevroner stimuleres, og leptin virker således anoreksigent [26].

Den første monogene formen for fedme hos mennesker som ble oppdaget var en leserammemutasjon i leptingenet som fører til medfødt leptinmangel. Individuer med denne mutasjonen har nærmest opphevet appetittregulering med hyperfagi. De utvikler tidlig sykkelig fedme og hyperinsulinemi, og i tillegg får de hypogonadotrop hypogonadisme. Behandling med rekombinant leptin fører til normalisering av pasientenes appetitt, kroppssammensetning og endokrine funksjoner [5].

Nyere forskning viser at leptintilførsel fører til normalisering av en rekke nevroendokrine endringer under faste. Det har fått forskere til å tro at den primære funksjonen til leptin ikke er å hemme appetitten til personer som er i ferd med å utvikle fedme, men å konservere fettmassen hos dem som sulter. Det har også blitt gjort forsøk med leptintilførsel til personer som har slanket seg, hvor man har sett at forbrenningen da ikke nedreguleres, som den normalt gjør etter vekttap. Disse to observasjonene kan tyde på at de nevroendokrine endringene som skjer ved faste delvis er medierte av leptin, eller snarere mangelen på leptin [27].

I flere studier er det funnet en svak sammenheng mellom en mikrosatellitt i leptingenet og fedmerelaterte fenotyper. Dette er et tetranukleotid (TTTC) som er repetert et varierende antall ganger i den ikke-translaterte 3'enden av leptingenet. Denne mikrosatellitten kalles 3'HVR. Samme assosiasjon har blitt funnet både i en japansk, en brasiliansk og en samoansk populasjon [28-30]. Mikrosatellitten har 15 forskjellige alleler, og i to av studiene delte de disse inn i to grupper, I og II, med henholdsvis korte og lange utgaver av genet. Begge fant at tilstedeværelse av ett eller to gruppe I-alleler ga en ca dobbelt risiko for fedme. I den tredje studien ble alleler analysert hver for seg. Den eneste assosiasjonen de fant, var at ett allel som ville vært plassert i gruppe II etter de andres metode var beskyttende for fedme ($p < 0,006$).

Videre har flere studier vist sammenheng mellom -2548G>A-polymorfismen og fedme, ved at AA-genotypen disponerer for fedme ($p = 0,003-0,009$) [31-33]. Sammenlignet med andre kandidatgener for multifaktoriell fedme, er disse resultatene moderate, og flere forskere har konkludert med at bidraget som evt kommer fra leptingenet til multifaktoriell fedme er lite.

Genet for leptinreseptoren ligger på kromosom 1p31, og den forekommer i minst 6 forskjellige isoformer, én lang som regnes som den primære reseptoren, og 5 korte, hvorav én mangler det intracellulære domenet og antas å være sekretorisk. Den lange formen er dominerende i hypothalamus, hvor leptin utøver sine viktigste funksjoner. De korte formene er tallrike i forskjellige vev, bl.a. hypofysen, placenta, tarm, nyrer og lunge. Disse reseptorene er også nødvendige for å bringe leptin over blod-hjernebarrieren. Det har vært spekulert i om forskjeller i evnen til å bringe leptin over blod-hjernebarrieren er den patofysiologiske bakgrunnen for leptinresistens hos fete, men dette er foreløpig ikke bevist [34-35].

En mutasjon i genet for leptinreseptor gir lignende fenotype som mutasjon i leptingenet. Pasienter med en slik mutasjon kan ikke behandles med rekombinant leptin, og man har i øyeblikket ingen kausal behandling for tilstanden.

I *LEPR* er det også funnet flere polymorfismer som kan ha betydning for multifaktoriell fedme. Mammès et al. fant at T-allelet i Ser(T)343Ser(C)-polymorfismen var vanligere hos overvektige ($p=0,011$) i en studie av 566 franskmenn, samt at Lys109Arg-polymorfismen var assosiert med overvekt ($p=0,011$) og 70T>C-polymorfismen med fettmasse ($p=0,025$) [36]. Siden Ser(T)343Ser(C)-polymorfismen er en synonym polymorfisme, er det sannsynlig at effekten den eventuelt har på kroppsvekt skyldes LD med en annen funksjonell polymorfisme.

Mattevi et al. [37] undersøkte polymorfismen Gln223Arg i *LEPR* hos 336 ikke-diabetiske brasilianere, og sammenholdt materialet med opplysninger om BMI, livvidde og blodlipider. Gln223Arg-polymorfismen viste forskjellig fordeling blant normalvektige og overvektige/fete, ved at Arg/Arg-genotypen var signifikant vanligere hos overvektige/fete ($p=0,013/0,009$). For å eliminere en mulig konfunderende variabel, fjernet de alle røykere fra materialet, og fant en enda sterkere sammenheng ($p=0,009$). Man kan tenke seg at denne polymorfismen er funksjonell, da locus 223 ligger i nærheten av det ligandbindende stedet i den ferdig foldete reseptoren, og dette kan muligens endre signaleringskapasiteten [38].

I HERITAGE-studien reproduiserte man assosiasjonsfunnet for Gln223Arg-polymorfismen, med p -verdi på 0,005 for sammenheng med BMI og 0,03 for sammenheng med fettmasse. De fant også assosiasjon mellom Lys109Arg-polymorfismen og BMI ($p=0,02$) og fettmasse ($p=0,05$) [38].

På tross av disse resultatene viste en metaanalyse at når man ser på all litteraturen hittil om polymorfismene *LEP* 19A>G, *LEPR* Gln223Arg, *LEPR* Lys109Arg, *LEPR* Lys656Asp og *PPARG* Pro12Ala, indikerer det ikke noen sammenheng med fedme (for Gln223Arg-polymorfismen var OR 1,13, 95 % CI 0,98-1,30) [39]. Dette skyldes at det utgis like mange publikasjoner hvor man ikke har funnet noen assosiasjon til de aktuelle polymorfismene og fedme, som publikasjoner med positive funn. En forklaring kan være at disse genvariantene interagerer med andre gener eller miljøfaktorer som man ikke har undersøkt dem sammen med enda. Etter at denne oversiktsartikkelen ble utgitt, har det kommet ytterligere 4 publikasjoner i PubMed som viser assosiasjon mellom Gln223Arg-polymorfismen og fedme [40-43].

MC4R

Melanokortiner er produkter av POMC, som produseres i nevroner i *nucleus arcuatus* i hypothalamus. Disse stimuleres som kjent av leptin når det er positiv energibalanse, og virker anoreksigent. Melanokortinene binder seg til flere forskjellige reseptorer (MCxR), som virker inn på en rekke funksjoner. MC4 er de viktigste melanokortinet for appetittregulering. Systemet reguleres også av AgRP, som er en invers agonist til MC4R. AgRP-nevroner stimuleres når det er negativ energibalanse, og undertrykker MC4R-aktivitet. I tillegg til matinntak modulerer reseptorene også forbrenning og insulinsensitivitet [44].

Det er kjent at flere forskjellige mutasjoner i *MC4R* gir tap av reseptorfunksjon, og at dette fører til hyperfagi og fedme med tidlig debut. Dette er den vanligste monogene fedmeformen, og det er anslått at ca 5 % av pasientene med morbid fedme har denne mutasjonen [5]. Senere studier tyder på at dette er et overestimat, og i Norge ser det ut til at bare 1 % av personer med morbid fedme har mutasjon i dette genet [45]. *MC4R* er også et aktuelt kandidatgen for multifaktoriell fedme, og mange studier viser at varianter av genet kan være med på å bidra til forskjeller i kroppsvekt.

Mange studier har klart å vise sammenheng mellom varianter av *MC4R* og forskjeller i kroppsvekt. En utskiftning av A til G på locus 103 fører til utskiftning av aminosyren valin til isoleucin (Val103Ile). I en studie av 284 svenske menn fra 2001 fant man at G/G-homozygote hadde signifikant høyere midje-hofte-ratio enn heterozygote ($p=0,023$), samt grensesignifikant høyere BMI ($p=0,054$) og sagittal diameter ($p=0,095$) [46]. Funnet er senere reproduisert flere ganger, og i en metaanalyse fra 2004 ($n=7713$, overveiende hvite) fant de en redusert risiko for fedme hos heterozygote med $OR=0,69$ (95 % CI 0,50-0,96, $p=0,03$) [47] for heterozygote, dvs en 31% reduksjon i risiko for fedme. Sammenhengen er også funnet i flere andre populasjoner [48-50]. En ny metaanalyse ble foretatt i 2007, med materiale samlet fra 22 datasett (totalt $n=29\,563$). Av disse hadde 10 975 BMI > 30 og 18 588 BMI < 30 . De konkluderte med at Ile-allelet ga 18 % lavere risiko for fedme, noe som er en mindre effekt enn tidligere antatt, men som likevel gir større statistisk styrke pga det store antallet forsøkspersoner [51].

Om Ile-varianten av *MC4R* har funksjonell betydning eller ikke, er usikkert, da studier vedrørende dette har gitt forskjellige resultater. Men en del studier har vist at Ile-varianten av reseptoren responderer dårligere på AgRP, og det gir en plausibel forklaring på at varianten beskytter mot fedme [51].

Andre genvarianter av *MC4R* er beskrevet, men det er bare Val103Ile som har vist assosiasjon til fedme i mange uavhengige studier.

MC4R er en interessant kandidat som mål for fedmeterapi, og er gjenstand for intens farmakologisk forskning. Man tror at en *MC4R*-agonist kan føre til vekttap uten kompensatorisk nedregulert forbrenning, men foreløpig har man ikke lyktes i å designe en selektiv *MC4R*-agonist [52]. Dersom man skulle lykkes i dette, kan man spekulere i om ulike polymorfismer i *MC4R* forårsaker forskjellig respons hos pasientene, og at man til en viss grad kan skreddersy behandlingen etter dette.

Gener som virker inn på forbrenning

*β -adrenerge reseptorer (*ADRB2* og *ADRB3*)*

Genene til β -adrenerge reseptorer ble tidlig betraktet som kandidatgener til fedme pga reseptorenes rolle i energimetabolisme i form av lipolyse og termogenese. Stimulering av de β -adrenerge reseptorene i hvitt fettvev øker lipolytisk aktivitet, og i brunt fettvev øker det varmeproduksjon. I en oversiktsartikkel fra 1999 oppsummeres det at mange studier har funnet assosiasjon mellom genvarianter av både *ADRB2* og *ADRB3* og fedme, spesielt Gln27Glu-polymorfismen i *ADRB2* og Trp64Arg-polymorfismen i *ADRB3* [53]. Omtrent like mange studier hadde imidlertid på denne tiden vist ingen assosiasjon mellom de samme genvariantene og fedme. Både blant de "positive" og "negative" studiene som denne oversiktsartikkelen trekker fram finnes tilsynelatende gode studier med stort materiale ($n=400-700$), og feil ved undersøkelsene synes lite sannsynlig som forklaring på de inkonsistente funnene. Forklaringen ligger nok heller i at fenotypen også påvirkes av andre ting, som gen-miljø-interaksjoner og gen-gen-interaksjoner.

Siden 1999 har flere studier blitt gjort, både med positive og negative funn. Mange inkluderer også kovariabler som fysisk aktivitet, diett og variasjon i plasmanivå av insulin, glukose, leptin osv, samt analyser av flere forskjellige alleler og forskjellige haplotyper. Jeg velger her å gå igjennom noen studier som har fått overbevisende resultater.

Park et al. gjorde en studie i 2005 på 329 koreanere mellom 11 og 19 år, 199 gutter og 130 jenter [54]. De valgte ut tre SNP'er i *ADRB2*: 1053G>C, 252G>A 523C>A, samt Trp64Arg-polymorfismen i *ADRB3*. De fant signifikant assosiasjon mellom 1053G>C-SNP'en i *ADRB2* og BMI ($p=0,012$) og grensesignifikant assosiasjon til fettprosent ($p=0,053$). Trp64Arg-SNP'en i *ADRB3* viste signifikant assosiasjon til både BMI ($p=0,007$) og fettprosent ($p=0,003$). Når disse to polymorfismene ble analysert som haplotyper, økte signifikansen ($p=0,001$ for BMI og 0,034 for fettprosent). De estimerte at disse to polymorfismene til sammen bidrar til 18,3 % av variasjonen i BMI i denne populasjonen.

Ellsworth et al. studerte endring i fedmerelaterte parametere over tid for en del av de tidligere studerte polymorfismene. De brukte et utvalg på 1179 afroamerikanere og hvite (71 % hvite og 57 % kvinner). Alle sammen ble undersøkt 6 ganger i løpet av 24 år. De analyserte polymorfismene Arg389Gly fra *ADRB1*, Arg16Gly fra *ADRB2* og Trp64Arg fra *ADRB3*, som alle har blitt vist å ha assosiasjon til fedmerelaterte fenotyper tidligere. I dette utvalget var det ingen assosiasjon mellom *ADRB1*- eller *ADRB2*-polymorfismer på starttidspunktet. Men når forandring over tid ble studert, ble det funnet assosiasjon. Menn som var homozygote for Gly-allelet i både $\beta 1$ - og $\beta 2$ -reseptor viste en større økning i BMI ($p=0,015$). De viste seg også å forsterke hverandres effekt, ved at homozygote for 389Gly i *ADRB1* viste størst økning når de også var homozygote for 16Gly i *ADRB2*. Den samme genotypen hadde også assosiasjon til større økning i hudfoldtykkelse. Hos kvinner ble det funnet interaksjon mellom *ADRB1* og *ADRB3*, ved at bærere av 64Arg-allelet i *ADRB3* hadde en større økning i BMI og hudfoldtykkelse når de også var homozygote for 389Gly i *ADRB1* ($p=0,035$). Forskergruppa gjorde også funksjonelle studier av polymorfismene, og fant ut at Gly389-formen av $\beta 1$ -reseptoren er mindre effektiv og har lavere aktivitet enn Arg-formen. Det kan føre til redusert lipolyse og derav følgende fettakkumulering. Individer som er bærere av 16Gly-allelet av $\beta 2$ -reseptoren har lavere konsentrasjon av reseptoren og nedregulering av reseptoraktivitet. Arg64-formen av $\beta 3$ -reseptoren synes å redusere lipidmobiliseringen og energimetabolismen i visceralt fettvev, og dette synes å være en plausibel forklaring på at variantene disponerer for fedme. I tillegg til at denne studien støttes av funksjonelle studier av de studerte polymorfismene, er utvalget såpass stort at den statistiske styrken blir vesentlig større enn for de fleste tilsvarende studier [55].

UCP (uncoupling proteins)

UCP1 hører til gruppen mitokondrielle aniontransportere. De transporterer fettsyrer over den indre mitokondriemembranen i bytte for et proton, dette protonets potensielle energi blir ikke brukt til fosforylering av ADP, men energien avgis som varme. Det er dette som menes med mitokondriell frakobling (uncoupling) [56]. UCP1 finnes i store mengder i brunt fettvev, som finnes hos små pattedyrarter, dyr som går i hi, og hos nyfødte menneskebarn.

Det er nylig oppdaget at det finnes noen proteiner i menneskevev som ligner UCP1, kalt UCP2 og UCP3. De har henholdsvis 55 og 56 % aminosyrelikhet med UCP1. UCP2 uttrykkes i de fleste vev, mens UCP3 uttrykkes overveiende i skjelettmuskulatur. Genene for UCP2 og UCP3 ligger begge to på kromosom 11q13, innenfor et område på 7 kb. Det ble lenge antatt at disse proteinene spiller en tilsvarende rolle som UCP1 pga aminosyrelikheten, og at de også er frakoblere. Frakoblende egenskaper har også blitt vist *in vitro*. Men *in vivo*-forsøk har ikke støttet denne teorien, man har i stedet funnet ut at de sannsynligvis bidrar til oksidasjon av fettsyrer. Den hypotesen kom fram etter at man så at mus som uttrykker mye UCP3 i skjelettmuskel er overspisende, men slanke, mens knock-out-mus for *UCP3*-genet viste seg å ha normal metabolisme. I tillegg er det funn som tyder på at UCP2, som det er svært mye av i makrofager, kan beskytte mot aterosklerose. Man tror at denne effekten skyldes endret regulering av produksjonen av frie oksygenradikaler [56]. Den totale funksjonen er fortsatt

uklar, men at proteinene spiller en rolle i forbrenning anses som sikkert, og man betrakter dem som mulige kandidater i utviklingen av fedmeterapi.

For *UCP1* som kandidatgen for multifaktoriell fedme er det inkonsistente resultater. Oppert et al. påviste høyere frekvens av G-allelet i -3826A>G-polymorfismen hos individer som hadde større økning i fettmasse over tid i en kanadisk studie i 1994 ($p=0,05$) [57]. Assosiasjon mellom den samme polymorfismen og BMI ble funnet i en australsk studie som ble publisert i 2000 ($p=0,02$) [58]. Flere studier på den samme polymorfismen har imidlertid ikke reproduisert funnet. En annen polymorfisme, -1766A>G, ble undersøkt i en koreansk studie på 387 kvinner. De fant assosiasjon mellom G-allelet og høyere midje-hofte-ratio ($p=0,008$), total fettmasse ($p=0,023$) og fettprosent ($p=0,014$). Assosiasjon til BMI var grensesignifikant ($p=0,079$). I dette forsøket ble -1766A>G-polymorfismen kombinert med -3826A>G-polymorfismen til forskjellige haplotyper, og materialet ble så analysert for fedmerelaterte fenotyper. Da viste det seg at det tidligere antatte risikoallelet (G) av -3826A>G-polymorfismen var assosiert med fettprosent når det var kombinert med G-allelet i -1766A>G-polymorfismen, men ikke i andre kombinasjoner. Hvis dette er tilfelle, kan det forklare de tidligere inkonsistente funnene mht -3826A>G-polymorfismen [59].

Også for *UCP2* er det inkonsistente resultater. I en ny studie av en aboriginerpopulasjon i Taiwan, altså en genetisk sett homogen populasjon, fant man en sterk assosiasjon mellom en variant av Val-allelet i Ala55Val-polymorfismen (55A>V) og BMI, med $OR=2,02$, $p=0,004$. De estimerte effekten på BMI til å være på hele 9,5 %! De analyserte også en haplotype med tre polymorfismer; 55A>V/866G>A/-55C>T, hvorav den siste er i *UCP3*-genet. Da fant de enda større signifikans, med $OR=2,62$ og $p=0,001$ for V-A-T-haplotypen [60].

For *UCP3*-genet er det i mange studier funnet assosiasjon mellom genvarianter og fedmerelaterte fenotyper. Damcott et al. fant en sjelden variant av genet (C-allelet i 5-polymorfismen) som korrelerer med høyere kaloriinntak, men lavere BMI og total fettmasse [61]. I Québec Family Study (QFS) fant de en GA-mikrosatellitt i *intervening sequence 6* (GAIVS6). 6 forskjellige alleler av GAIVS6 ble funnet: 236, 238, 240, 242, 244 og 256 basepar (bp). 238 bp-allelet hadde frekvens på 70 %, 240 og 242 hhv 15 og 14 %, mens de tre andre var sjeldne (< 1 %) og ble ekskludert fra videre analyser. 240 bp-allelet hadde mye høyere forekomst hos fete individer enn hos slanke. Bærere av 240 som ikke hadde 238 (240-240 og 240-242) hadde signifikant høyere verdier for BMI, SF6 (summen av hudfoldtykkelse 6 steder på kroppen), fettmasse, fettprosent og leptin, og lavere respirasjonskvotient. Analyser på allelnivå viste enda sterkere assosiasjon (p -verdi mellom 0,0001 og 0,0005): bærere av 238-allelet hadde 12 % lavere BMI, 21 % lavere SF6-verdi, 23 % mindre fettmasse, 14 % lavere fettprosent, og 37 % lavere leptinnivå. Homozygote for 240-allelet (p -verdi mellom 0,0001 og 0,002) hadde 18 % høyere BMI, 39 % høyere SF6-verdi, 42 % større fettmasse, 24 % høyere fettprosent og 57 % høyere leptinnivå. Konklusjonen på dette funnet er at 240 bp-allelet favoriserer fettakkumulasjon i fravær av 238 bp-allelet [62]. Det som styrker QFS er størrelsen på studien, med 734 individer, noe som gir den mer statistisk styrke enn mange andre studier. Funnet må reproduceres før man kan konkludere.

En annen polymorfisme i *UCP3*, -55C>T, er vist å ha assosiasjon til fedme. Merk at dette er den samme som ble analysert som del av en haplotype i Taiwan-studien. Alonso et al. fant at heterozygote individer hadde redusert risiko sammenlignet med homozygote for C-allelet, som er det vanligste, med OR på 0,63 (95 % CI 0,39-1,03, $p=0,07$). Effekten viste seg å være større når man lagdelte utvalget etter mye/lite fysisk aktivitet, med OR på 0,46 (95 % CI 0,21-0,99, $p=0,05$) i gruppen med mye aktivitet. De konkluderte med at effekten kunne være avhengig av aktivitet, som jo også påvirker forbrenningen, men at liten statistisk styrke også kunne være en årsak til at de ikke påviste effekt i gruppen med lite aktivitet [63].

Wang et al. diskuterer om effektene av disse genvariantene kan være spesifikke for etniske grupper, siden de fant en så stor effekt hos aboriginerpopulasjonen, noe som er vanskelig å tillegge feil ved undersøkelsen. De mener også at haplotypeanalyser gir bedre informasjon enn analyser av enkelte polymorfismer, da en haplotype representerer et helt genetisk sett. De foreslår at varianter av *UCP2* og *UCP3* bør analyseres sammen, siden deres lokalisasjon er i nærheten av hverandre på kromosom 11, og at man da kanskje kan finne haplotyper som representerer en betydelig risiko for fedme [60].

Gener som virker inn på fettlagring

PPAR γ – peroksisom proliferator aktivert reseptor γ (PPARG)

PPARG er kjent som det viktigste genet i reguleringen av fettvevsutvikling. Genet koder for en kjernereseptor i gruppen kjernehormonreseptorer (*nuclear hormone receptors* – NHR), som binder seg til DNA sammen med en retinoid X-reseptor (RXR) [64]. Dette komplekset fungerer som en transkripsjonsfaktor, og ved tilstedeværelse av en ligand setter den i gang en celledifferensiering til fettcelle. Den fysiologiske liganden for PPAR γ er lipider.

Et stort nettverk av transkripsjonsfaktorer koordinerer uttrykket til hundrevis av proteiner som sammen bidrar til å utvikle den ferdige fettcellen. Sentralt i dette nettverket står PPAR γ , som anses som den viktigste regulatoren. Uten denne faktoren er forløpercellene ute av stand til å uttrykkes normalt. En rekke forsøk har vist at PPAR γ alene kan initiere hele det adipogene programmet, samt at fravær av PPAR γ fører til en komplett mangel på fettvev (og er dødelig intrauterint). PPAR γ er således nødvendig og tilstrekkelig for at en fibroblast utvikler seg til et adipocyt, men er likevel avhengig av flere andre faktorer for at de ferdige fettcellene skal inneha alle sine funksjoner. PPAR γ finnes i to isoformer, 1 og 2. PPAR γ 1 finnes i flere forskjellige vevstyper, mens PPAR γ 2 finnes nesten eksklusivt i fettvev [65].

I lys av dette ser man hvorfor genene som koder for PPAR γ og de andre faktorene i fettvevsutviklingen har blitt ansett som kandidatgener til utviklingen av fedme. Det har imidlertid ikke vært lett å påvise en sammenheng mellom varianter av *PPARG* og forskjellige fenotyper. En SNP som har blitt mye studert er en C>T-polymorfisme i ekson 2, som fører til en Pro12Ala-substitusjon. Mattevi et al. studerte en brasiliansk populasjon på 335 individer av sydeuropeisk opphav, med BMI fra 16,2 til 42,4 og gjennomsnitt på 26,1 [37]. Resultatene av denne studien var at menn som var bærere av Ala-allelet hadde signifikant høyere BMI enn Pro/Pro-homozygoter (28,2 vs. 26,2, $p=0,037$). De fant ingen signifikant forskjell hos kvinner, og heller ingen forskjell vedrørende blodlipidnivå. Forskerne oppsummerer at minst tolv studier har vist en assosiasjon mellom denne polymorfismen i *PPARG* og BMI, men en rekke studier har ikke greid å reprodusere dette funnet, og seks studier har til og med funnet en negativ sammenheng. Masud og Ye gjorde en metaanalyse for å undersøke dette nærmere [66]. De sammenlignet 30 uavhengige studier med til sammen 19 136 individer, og fant ut at hos individer med BMI > 27 var det en positiv sammenheng mellom Ala-allelet og høyere BMI. Dette var imidlertid ikke tilfelle hos slanke individer. Dette skyldes sannsynligvis interaksjon med miljø og andre gener, og det kan, i alle fall delvis, forklare de inkonsistente funnene. Uansett må vi regne med at bidraget som Pro12Ala-varianten av *PPARG* gir til fedmeutvikling er lite.

Adiponektin

Adiponektin er et hormon som skilles ut fra fettvev og forekommer i forholdsvis store mengder i plasma. Genet for adiponektin – *ADIPOQ* – ligger på kromosom 3q27, og har tre

eksoner innenfor et område på 17 kb. Det koder for et protein som består av 244 aminosyrer [67].

Vi kjenner foreløpig ikke alle funksjonene til adiponektin. Det er imidlertid kjent at proteinet er sterkt involvert i en rekke metabolske prosesser, og at det har både antiinflammatoriske, antiaterosklerotiske og antidiabetiske effekter. Lave plasmanivåer av proteinet er assosiert med så vel fedme som diabetes type 2 og kardiovaskulær sykdom. Videre er det kjent at adiponektin reguleres via PPAR γ -avhengige reaksjonsveier, og at PPAR γ -agonister, som brukes i diabetesbehandling ved at det bedrer insulinsensitiviteten, øker adiponektinnivået i plasma [67].

Mange varianter av *ADIPOQ* er beskrevet, og det er gjort mange forsøk på å knytte genvarianter til fedmerelaterte fenotyper. Blant de mest studerte polymorfismene er +45T>G i ekson 2, +276G>T i intron 2, og -11377C>G i promoteren (+/- angir avstand til startkodon). Stumvoll et al. påviste i 2002 at +45T>G-polymorfismen var assosiert med fedme ved at personer med G-allelet (G/G og G/T) hadde signifikant høyere BMI enn homozygote for T-allelet ($25,5 \pm 0,7$ vs. $24,1 \pm 0,3$, $p = 0,02$) i en studie av 371 tyske ikke-diabetikere [68].

Fredriksson et al. fant assosiasjon mellom +276G>T-polymorfismen og mengde fettvev, ved at bærere av T-allelet i en studie av 36 sykelig fete svensker hadde signifikant høyere fettprosent enn dem med G/T og G/G-genotype (65 ± 6 vs. 56 ± 10 , $p = 0,011$) [69].

I en kase-kontroll-studie av 534 fete barn mot 655 voksne kontroller, samt 695 sykelig fete voksne individer mot 695 kontrollindivider ble det funnet assosiasjon til alvorlig fedme for promotor-SNP'en -11377C>G (OR 1,23 [1,08-1,39], $p = 0,001$) og for +276G>T (OR 1,19 [1,05-1,37], $p = 0,006$). Det var henholdsvis C- og T-allelet som var forbundet med fedmerisiko. Disse sammenhengene ble funnet både ved analyse av kontrollsettene hver for seg og slått sammen, noe som indikerer at sykelig fedme hos voksne og barn deler noe av den genetiske bakgrunnen. I denne studien ble det ikke funnet assosiasjon mellom +45-SNP'en og fedme [70].

Assosiasjon for 276G>T-polymorfismen er reproduisert i en studie av et utvalg eldre fra Taiwan, men de fant ingen assosiasjon på -11377 og +45 [71]. En studie av et utvalg postmenopausale danske kvinner fant positiv assosiasjon for -11377 med økt sentral: perifer fedmeratio, men samme studie fant ingen assosiasjon for +276 [72]. Analyser av materiale fra Québec family study viste assosiasjon for +45T>G-SNP'en, men ikke for +276G>T [73].

De forskjellige studiene av varianter av adiponektingenet viser stor inkonsistens. Små effekter på BMI og fettfordeling er funnet i flere studier enn det man kan forvente hvis det er snakk om falskt positive resultater. Likevel har tilsynelatende gode studier ikke greid å påvise sammenhenger som tidligere er blitt funnet med overbevisende resultater.

Gener med hittil ukjent funksjon

FTO

FTO-genet (*fat mass and obesity associated gene*) ble brakt inn i jakten på fedmegener etter en helgenoms assosiasjonsstudie som sammenlignet en populasjon med type 2-diabetes med en frisk populasjon [74]. Det ble funnet en sterk sammenheng mellom en SNP – rs9939609 – og diabetes type 2. Etter korrigering for BMI ble det konkludert med at hele denne effekten skyldtes en assosiasjon til BMI.

FTO er lokalisert på kromosom 16q12.2. Det er fra før kjent at en mutasjon i det tilsvarende genet hos mus gir sammenvokste tær og flere andre utviklingsanomalier. Denne mutasjonen involverer imidlertid flere gener, og gir oss lite informasjon om funksjonen til *FTO*. Det er også kjent at en liten kromosomal duplikasjon av en del av 16q12.2 hos mennesker gir et syndrom med mental retardasjon, dysmorphe ansiktstrekk, fingeranomalier og fedme.

Etter at man påviste en sammenheng mellom varianter av *FTO* og fedme, har det blitt forsket mye for å finne genets funksjon. Sanchez-Pulido et al. fant ut at genproduktet tilhører non-hem dioksygenase-superfamilien, en gruppe proteiner som katalyserer forskjellige oksidative reaksjoner. De fant også holdepunkter for at proteinet fungerer som en sensor for en celled metabolske tilstand, og at det dermed kan føre til metabolske forstyrrelser i mutert form [75]. Det er vist at proteinet er sterkt uttrykt i hypothalamuskjerner som er viktige i appetittreguleringen, og at det er sterkt oppregulert etter 48 timers faste hos rotter [76]. Dette passer med at genet bidrar til den sentralt styrte kontrollen av energihomeostasen.

Som nevnt over, fant Frayling et al. en sammenheng mellom SNP'en rs9939609 og fedme. De brukte et utvalg på 1924 type 2-diabetikere og 2938 kontrollere, alle fra UK. Det ble undersøkt på 490 032 SNP'er. Hvert eksemplar av det allelet som er assosiert med overvekt (A) gir en økning i BMI ekvivalent til 0,4, og en OR for fedme på 1,31 ($P = 6 \times 10^{-16}$). Individer homozygote for A-allelet (16 %) har signifikant økt risiko for overvekt (OR 1,38) og fedme (OR 1,67) sammenlignet med homozygote for T-allelet. Deretter ble det gjort undersøkelser på en kohort fra UK på 7477 barn med vektmålinger ved fødsel og ved 7, 8, 9, 10 og 11 år, samt en kohort fra Finland på 4320 barn med vektmålinger ved fødsel og ved 14 år. rs9939609 var ikke assosiert med fødselsvekt, men med en vektøkning svarende til 0,2 kg/m² per allel ved 7-årsalder, 0,4 ved 11-årsalder. Risikoallelet er altså assosiert med fedme hos barn i alle aldre i tillegg til hos voksne. For å styrke funnet ble det undersøkt på andre fedmerelaterte parametere (midjemål, hudfoldtykkelse). En sterk assosiasjon ble funnet også her, hvilket tyder på at det virkelig er økt mengde fettvev som utgjør individenes høyere BMI [74]. Til sammen gjorde Frayling et al. studier på 13 kohorter med til sammen 38 759 deltagere, og funnet reproduseres i alle gruppene. Dette gir funnet en enormt stor styrke sammenlignet med assosiasjoner som er funnet for varianter av andre gener.

Siden har flere av *FTO*-SNP'ene blitt undersøkt i andre populasjoner. Price et al. undersøkte tre forskjellige SNP'er i en fet og en slank populasjon (hhv 583 og 544), samt sammenlignet genotypen til en gruppe slanke kvinner med fete søstre [77]. Det ble funnet sterk assosiasjon til fedme for alle SNP'ene ($p=10^{-9}$), både i kohortstudien og i studien av diskordante søsken. Videre har Scuteri et al. reproduert funnet i en studie av > 4000 sardiniere. I den studien fant man en assosiasjon til BMI med p-verdi $8,6 \times 10^{-7}$, hoftevidde med p-verdi $3,4 \times 10^{-8}$ og vekt med p-verdi $9,1 \times 10^{-7}$ [78].

Funnet av *FTO* som et gen som bidrar til variasjonen i BMI og andre fedmerelaterte fenotyper er etter hvert godt underbygget. Det er gjort flere store studier, funnet har blitt reproduert i flere kohorter, og den statistiske signifikansen er god. Dette viser at fremgangsmåten med helgenom assosiasjonsstudier er en vesentlig tilvekst for denne typen forskning. Det gjenstår å finne funksjonen til genproduktet, slik at man evt kan utvikle medikamenter som påvirker reaksjonene dette er involvert i. Dette kan f.eks. gjøres vha dyremodeller ("knock-out models").

Diskusjon

I det foregående har jeg vist at en rekke studier har hatt gode resultater i å påvise en sammenheng mellom genetiske varianter og forskjeller i kroppsvekt, og at det er holdepunkter for at disse variantene disponerer for overvekt og fedme. Det knytter seg imidlertid noe usikkerhet til om kandidatgenstudier og GWAS er veien å gå for å identifisere de disponerende genene, og om de i det hele tatt kan identifiseres. Et problem som det har blitt fokusert mye på, er hvorfor det er så vanskelig å reprodusere positive funn. Lohmueller et al. gjorde en metaanalyse over genetiske assosiasjonsstudier, og konkluderte med at vanlige genetiske varianter bidrar til vanlige sykdommer (*common variant – common disease*, CVCD) [79]. Følgende årsaker kan forklare at positive funn er vanskelig å reprodusere:

- Falskt positive studier (for eksempel pga etnisk blanding eller populasjonsstratifikasjon)
- Falskt negative studier, altså at studier med liten statistisk styrke ikke finner virkelige assosiasjoner med moderat effekt
- Publikasjonsbias
- Assosiasjon finnes kun i enkelte populasjoner

For å ta et eksempel, så krever en genvariant som gir en relativ risiko på 1,07 et utvalg på 6900 personer for å gi 80 % styrke og en p-verdi $< 0,05$. Trolig bidrar en rekke genvarianter med liten effekt på kroppsvekt. Jo flere av disse man har, desto mer disponert er man for å utvikle fedme. Disse genvariantene er således vanskelige å oppdage vha små studier.

I tillegg fremheves gen-gen-interaksjoner og gen-miljø-interaksjoner som kompliserende faktorer. En del studier har allerede vist at interaksjoner mellom flere kandidatgener gir ytterligere fedmerisiko [55,80-81], og mange har begynt å inkludere forskjellige miljøfaktorer som diett og fysisk aktivitet i kandidatgenstudiene i håp om å finne sterkere assosiasjoner. Men dette er krevende forskning. Måten man forsøker å gjøre det på nå, er å gjøre kandidatgenstudier på noen få utvalgte gener sammen, og se om de hver for seg har effekt eller om effekten er større når man analyserer haplotyper på tvers av genene. Problemet er det samme som i tradisjonelle kandidatgenstudier, nemlig at man på forhånd har valgt ut genene å undersøke nærmere, på bakgrunn av *a priori* kunnskap. Hvis hittil ukjente gener er med på interaksjonen, finner man ikke det ut på denne måten. I tillegg blir det kostbart og komplisert å undersøke mange gener på en gang.

Gjennom GWAS har man identifisert en rekke områder for kompleks arv som er knyttet til fedme. Til en viss grad overlapper disse med kromosomområdene til de fra før kjente kandidatgenene, men også nye områder er funnet [82]. Det var slik man bl.a. fant *FTO* som kandidatgen. Også når det gjelder GWAS er det flere studier med divergerende resultater. Dette kan tas til inntekt for at hvert gen, eller hvert locus, har så liten effekt at det skal meget store utvalg til å påvise forskjeller.

Konklusjoner og fremtidsutsikter

Tross massive studier de siste 20 årene, har forskerne ennå ikke funnet gener som utvetydig er knyttet til fedme på tvers av populasjoner. Man har i stedet funnet et kobbelt av disponerende gener, som man antar har en liten til moderat effekt hver. Jakten pågår fortsatt, og teknologien for å gjøre studiene billigere og lettere å gjennomføre utvikler seg stadig. Ikke desto mindre tror noen forskere at jakten er nytteløs [9], og at vi aldri vil få den kunnskapen vi leter etter

for å utvikle bedre behandling. Andre forskere tror at det vi trenger er en ny og bedre studiedesign, som tar hensyn til alt fra hittil ukjente gener, til gen-gen-interaksjoner og gen-miljø-interaksjoner. Ny teknologi som helgenom assosiasjonsstudier bidrar til fornyet optimisme.

I tillegg til *FTO*, har GWAS så langt identifisert *SLC6A14* på X-kromosomet, *GAD2* på kromosom 10 og *ENPP1* på kromosom 6 som nye kandidater [83]. Dette er lovende, tatt i betraktning at teknikkene for denne forskningen kun har vært tilgjengelig de siste årene.

Målet for jakten på fedmegener er ny viten om patofysiologien bak fedme. Dette kan føre til nye terapeutiske prinsipper og utvikling av kausal terapi mot fedme. Fedme er i høy grad en livsstilssykdom, men endring av livsstil har foreløpig vist beskjedne resultater og synes utilstrekkelig for å behandle alvorlige grader av fedme. Vi kjenner etter hvert til mange forskjellige mulige angrepspunkter for medikamentell intervensjon, og i og med at den medikamentelle terapien vi har i dag har moderat effekt, har vi mye å vinne på å utvikle nye medikamenter.

Flere stoffer som virker på appetittreguleringen er under klinisk utprøving. En melaninkonsentrerende hormonreseptor 1 (MCHR1)-antagonist, en NPY Y₅-reseptorantagonist, samt analoger for PYY₃₋₃₆ og GLP1 er under fase 1 og fase 2-utprøving. Flere serotoninreseptoragonister (5-HT_{2C}) er i fase 3-utprøving, og har vist gode resultater og høy sikkerhet under fase 2. Flere kombinasjonspreparater er også under utvikling, og en kombinasjon av bupropion og naltrekson, som begge fremmer frigjøring av α -MSH og CART har vist 6,6 % vektreduksjon i løpet av 24 uker i fase 2-utprøving, og er nå i fase 3. Prekliniske studier av kombinasjonen sibutramin og leptin viser også gode resultater [84].

Som tidligere nevnt er det svært viktig med utvikling av nye og bedre behandlingsmuligheter for overvektige og fete, ikke bare med tanke på deres store risiko for komorbiditet og fedmerelaterte komplikasjoner, men også pga den stigmatiseringen overvektige møter i dagens samfunn. Mer genetisk forskning kan gi oss mer kunnskap om fedmes patofysiologi og identifisering av risikoindivider, som videre kan gi oss bedre muligheter for målrettede forebyggende og behandlingsmessige tiltak mot fedme i fremtiden.

Takk til veiledere

Jeg retter en stor takk til veiledere Lars Retterstøl og Teresia Wangensteen, som har vist stor entusiasme og gitt gode tips underveis. Det har gjort arbeidet inspirerende og morsomt.

Referanseliste

- [1] WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>
- [2] Damcott CM, PhD, Sack P, MD, Shuldiner AR, MD. The genetics of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am*; 2003; 32; 761-786.
- [3] Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999; 27; 282 (16); 1523-1529.
- [4] UpToDate: Bray GA. Etiology and natural history of obesity.
- [5] Wangensteen T, Undlien D, Tonstad S, Retterstøl L. Genetiske årsaker til fedme. *Tidsskr Nor Lægeforen*; 2005; 125 (22); 3090-3093.
- [6] Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nature Reviews, Genetics*; 2005; 6; 221-234.
- [7] Friedman JM. A War on Obesity, Not the Obese. *Science* 2003; 299; 856-858.
- [8] Neel JV. Diabetes Mellitus: A "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*; 1962; 14; 353-362.

- [9] Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome – time to call off the search? *Diabetes and vascular research*; 2006; 3; 7-11.
- [10] Berthoud H-R. Homeostatic and Non-Homeostatic Pathways Involved in the Control of Food Intake and Energy Balance. *Obesity*; 2006; 14; 197S-200S.
- [11] Konturek PC, Konturek JW, Cześnikiewicz-Guzic M, Brzozowski T, Sito E, Konturek SJ. Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol*; 2005; 56; Supp 6; 2-25.
- [12] UpToDate: Bray GA. Dietary therapy for obesity.
- [13] UpToDate: Bray GA. Role of physical activity and exercise in obesity.
- [14] UpToDate: Bray GA. Behavioral strategies in the treatment of obesity.
- [15] Norsk legemiddelhåndbok 2007; L23.3.
- [16] UpToDate: Bray GA. Drug therapy of obesity.
- [17] UpToDate: Mun EC, Tavakkolizadeh A. Surgical management of severe obesity.
- [18] Strachan T, Read AP. Human molecular genetics, Third edition, kap. 13.
- [19] Strachan T, Read AP. Human molecular genetics, Third edition, kap. 15.
- [20] Hedrick P, Kumar S. Mutation and Linkage Disequilibrium in human mtDNA. *Eur J Hum Genet*; 2001; 9; 969-972.
- [21] Strachan T, Read AP. Human molecular genetics, Third edition, kap. 8.
- [22] Hirschhorn JN and Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*; 2005; 6; 95-108.
- [23] Comuzzie AG, Allison DB. The Search for Human Obesity Genes. *Science* 1998; 280; 1374-1377.
- [24] Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard L. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*; 2004; 14 (4); 529-644. (<http://obesitygene.pbrc.edu/>)
- [25] <http://geneticassociationdb.nih.gov/cgi-bin/index.cgi>
- [26] Oswal A, Yeo GSH. The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obesity Reviews*; 2007; 8; 293-306.
- [27] Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *Clin Endocrinol Metab*; 2002 May; 87 (5); 2391-2394.
- [28] Shintani M, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Nakagawa Y, Hamada Y, Ueda H, Miki T, Ogihara T. A novel microsatellite polymorphism in the human OB gene: a highly polymorphic marker for linkage analysis. *Diabetologia* 1996; 39; 1398-1401.
- [29] Hinuy HM, Hirata MH, Sampaio MF, Armaganijan D, Salazar LA, Hirata RDC. *LEP* 3'HVR is associated with obesity and leptin levels in Brazilian individuals. *Molecular Genetics and Metabolism*; 2006; 89; 374-380.
- [30] McGarvey ST, Forrest W, Weeks DE, Sun G, Smelser D, Tufa J, Viali S, Deka R. Human leptin locus (*LEP*) alleles and BMI in Samoans. *International Journal of Obesity*; 2002; 26; 783-788.
- [31] Nieters A, Becker N, Linseisen J. Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids affect obesity risk in a sub-sample of the EPIC-Heidelberg cohort. *Eur J Nutr*. 2002; 41(5); 210-221.
- [32] Zhang ZJ, Yao ZJ, Mou XD, Chen JF, Zhu RX, Liu W, Zhang XR, Sun J, Hou G. Association of -2548G/A functional polymorphism in the promoter region of leptin gene with antipsychotic agent-induced weight gain. *Abstract. Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003 25; 83(24); 2119-2123.
- [33] Wang TN, Huang MC, Chang WT, Ko AM, Tsai EM, Liu CS, Lee CH, Ko YC. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. *Obesity*; 2006; 14(2); 183-187.
- [34] Banks WA, Farrell CL. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2003; 285; E10-E15.
- [35] Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Cowley MA. Leptin resistance and Obesity. *Obesity*; 2006; 14 (S5); 254S-258S.
- [36] Mammès O, Aubert R, Betoulle D, Péan F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F. *LEPR* gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *European Journal of Clinical Investigation*; 2001; 31; 398-404.
- [37] Mattevi VS, Zembruški VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *International Journal of Obesity*; 2002; 26; 1179-1185.
- [38] Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, Gagnon J, Pérusse L, Chagnon M, Collier GR, Leon AS, Skinner JS, Rao DC, Bouchard C. Associations between the Leptin Receptor Gene and Adiposity in Middle-Aged Caucasian Males from the HERITAGE Family Study. *Jrn Clin Endocrinol Metab*; 2000; 85 (1); 29-34.
- [39] Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am J Epidemiol*; 2005; 162 (2); 101-114.
- [40] Duarte SF, Francischetti EA, Genelhu-Abreu V, Barroso SG, Braga JU, Cabello PH, Pimentel MM. Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. *Am J Hum Biol*. 2006; 18 (4); 448-453.
- [41] Portolés O, Sorlí JV, Francés F, Coltell O, González JJ, Sáiz C, Corella D. Effect of genetic variation in the leptin gene promoter and the leptin receptor gene on obesity risk in a population-based case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(8); 605-612.

- [42] Fairbrother UL, Tankó LB, Walley AJ, Christiansen C, Froguel P, Blakemore AI. Leptin receptor genotype at Gln223Arg is associated with body composition, BMD, and vertebral fracture in postmenopausal Danish women. *J Bone Miner Res.* 2007; 22(4); 544-550.
- [43] Chen Z, Guo DS, Li Y, Kong XY, Guo M, Wu YF. Study on the relationship between Gln223arg variant in leptin receptor gene and obesity. Abstract. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2006; 27(12); 1078-1081.
- [44] Adan RAH, Tiesjema B, Hillebrand JJG, la Fleur SE, Kas MJH, de Krom M. The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology*; 2006; 149; 815-827.
- [45] Wangensteen T, Pollestad M, Joner G, Tonstad S, Undlien D, Retterstøl L. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) seen in obese patients in Norway. Innsendt manuskript.
- [46] Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Björntorp P. A missense mutation in the human melanocortin-4 receptor gene in relation to abdominal obesity and salivary cortisol. *Diabetologia*; 2001; 44(10); 1335-1338.
- [47] Geller F, Reichwald K, Dempfle A, Illig T, Vollmert C, Herpertz S, Siffert W, Platzer M, Hess C, Gudermann T, Biebermann H, Wichmann HE, Schäfer H, Hinney A, Hebebrand J. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet.* 2004; 74 (3); 572-581.
- [48] Rutanen J, Pihlajamäki J, Karhapää P, Vauhkonen I, Kuusisto J, Moilanen Mykkänen L, Laakso M. The Val103Ile polymorphism of melanocortin-4 receptor regulates energy expenditure and weight gain. *Obes Res.* 2004; 12 (7); 1060-1066.
- [49] Heid IM, Vollmert C, Hinney A, Döring A, Geller F, Löwel H, Wichmann HE, Illig T, Hebebrand J, Kronenberg F; KORA Group. Association of the 103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet.* 2005; 42(4); e21.
- [50] Hart Sailors ML, Folsom AR, Ballantyne CM, Hoelscher DM, Jackson AS, Linda Kao WH, Pankow JS, Bray MS. Genetic variation and decreased risk for obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(4); 548-557.
- [51] Young EH, Wareham NJ, Farooqi S, Hinney A, Hebebrand J, Scherag A, O'Rahilly S, Barroso I, Sandhu MS. The V103I polymorphism of the *MC4R* gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int Jn Obesity*; 2007; 31; 1437-1441.
- [52] Nargund RP, Strack AM, Fong TM. Melanocortin-4-Receptor (MC4R) Agonists for the Treatment of Obesity. *J Med Chem*; 2006; 49; 4035-4043.
- [53] Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*; 1999; 245(6); 667-672.
- [54] Park HS, Kim Y, Lee C. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet*; 2005; 50(7); 365-369.
- [55] Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Interactive effects between polymorphisms in the beta-adrenergic receptors and longitudinal changes in obesity. *Obes Res.* 2005; 13(3); 519-526.
- [56] Ricquier D. Respiration uncoupling and metabolism in the control of energy expenditure. *Proc Nutr Soc.* 2005; 64(1); 47-52.
- [57] Oppert JM, Vohl MC, Chagnon M, Dionne FT, Cassard-Doucier AM, Ricquier D, Pérusse L, Bouchard C. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1994; 18(8); 526-531.
- [58] Heilbronn LK, Kind KL, Pancewicz E, Morris AM, Noakes M, Clifton PM. Association of -3826 G variant in uncoupling protein-1 with increased BMI in overweight Australian women. *Diabetologia.* 2000; 43 (2); 242-244.
- [59] Kim KS, Cho DY, Kim YJ, Choi SM, Kim JY, Shin SU, Yoon YS. The finding of new genetic polymorphism of UCP-1 A-1766G and its effects on body fat accumulation. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1741 (1-2); 149-155.
- [60] Wang TN, Huang MC, Lin HL, Hsiang CH, Ko AM, Chang WT, Ko YC. UCP2 A55V variant is associated with obesity and related phenotypes in an aboriginal community in Taiwan. *Int J Obes (Lond).* 2007; 31 (11); 1746-1752.
- [61] Dancott CM, Feingold E, Moffett SP, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. *Metabolism.* 2004; 53(4); 458-464.
- [62] Lanouette CM, Giacobino JP, Pérusse L, Lacaille M, Yvon C, Chagnon M, Kuhne F, Bouchard C, Muzzin P, Chagnon YC. Association between uncoupling protein 3 gene and obesity-related phenotypes in the Québec Family Study. *Mol Med.* 2001; 7(7); 433-441.
- [63] Alonso A, Martí A, Corbalán MS, Martínez-González MA, Forga L, Martínez JA. Association of UCP3 gene -55C>T polymorphism and obesity in a Spanish population. *Ann Nutr Metab.* 2005; 49(3); 183-188.
- [64] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006; 444 (7121); 847-853.
- [65] Farmer SR. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* 2006; 4 (4); 263-273.
- [66] Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet.* 2003; 40 (10); 773-780.
- [67] Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscler Suppl.* 2005; 6 (2); 7-14.

- [68] Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med*. 2006; 84 (2); 112-121.
- [69] Fredriksson J, Carlsson E, Orho-Melander M, Groop L, Ridderstråle M. A polymorphism in the adiponectin gene influences adiponectin expression levels in visceral fat in obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (2); 226-232.
- [70] Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Séron K, Fumeron F, Balkau B, Heude B, Jouret B, Scherer PE, Dina C, Weill J, Froguel P. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes*. 2006; 55 (2); 545-550.
- [71] Yang WS, Yang YC, Chen CL, Wu IL, Lu JY, Lu FH, Tai TY, Chang CJ. Adiponectin SNP276 is associated with obesity, the metabolic syndrome, and diabetes in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (2); 509-513.
- [72] Tankó LB, Siddiq A, Lecoeur C, Larsen PJ, Christiansen C, Walley A, Froguel P. ACDC/adiponectin and PPAR-gamma gene polymorphisms: implications for features of obesity. *Obes Res*. 2005; 13 (12); 2113-2121.
- [73] Loos RJ, Ruchat S, Rankinen T, Tremblay A, Pérusse L, Bouchard C. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to resting metabolic rate, respiratory quotient, and adiposity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (1); 26-34.
- [74] Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* 2007; 316 (5826); 889-894.
- [75] Sanchez-Pulido L, Andrade-Navarro MA. The FTO gene codes for a novel member of the non-heme dioxygenase superfamily. *BMC Biochemistry*; 2007; 8; 23.
- [76] Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, Levine AS, Lindblom J, Schiöth HB. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*; 2008.
- [77] Price RA, Li WD, Zhao H. FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Med Genet*. 2008; 9; 4.
- [78] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrú M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. *PLoS Genet*. 2007; 3 (7); e115.
- [79] Lohmueller KE, Pearce CL, Pika M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature genetics*; 2003; 33, 177-182.
- [80] Ochoa MC, Marti A, Azcona C, Chueca M, Oyarzábal M, Pelach R, Patiño A, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA; Grupo de Estudio Navarro de Obesidad Infantil (GENOI). Gene-gene interaction between PPAR gamma 2 and ADR beta 3 increases obesity risk in children and adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28; S37-41.
- [81] Dong C, Li WD, Li D, Price RA. Interaction between obesity-susceptibility loci in chromosome regions 2p25-p24 and 13q13-q21. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(1); 102-108.
- [82] Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, de Andrade M, Arya R, Berenson GS, Blangero J, Boehnke M, Borecki IB, Chagnon YC, Chen W, Comuzzie AG, Deng HW, Duggirala R, Feitosa MF, Froguel P, Hanson RL, Hebebrand J, Huezo-Dias P, Kissebah AH, Li W, Luke A, Martin LJ, Nash M, Ohman M, Palmer LJ, Peltonen L, Perola M, Price RA, Redline S, Srinivasan SR, Stern MP, Stone S, Stringham H, Turner S, Wijmenga C, A Collier D. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity*. 2007; 15(9); 2263-2275.
- [83] Mutch DM, Clément K. Genetics of human obesity. *Best Practice & Research Clin Endocrin & Metabol*; 2006; 20 (4); 647-664.
- [84] Aronne LJ, Thornton-Jones ZD. New Targets for Obesity Pharmacotherapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 2007; 81 (5); 748-752.